



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

مطالعه اثر اندانسترون در سمیت کلیوی القا شده توسط دیکلوفناک سدیم

در موش سوری نر

توسط:

آتوسا قاسمی نژاد

اساتید راهنما:

دکتر حمید رضا رحیمی

دکتر الهام جعفری

دکتر مجتبی شکیبائی

استاد مشاور:

دکتر حمید فروتن فر



Kerman University of Medical Sciences

Faculty of Pharmacy

Pharm. D Thesis

Title:

Investigation of the effect of ondansetron on diclofenac sodium-induced nephrotoxicity in male mice

By:

Atoosa Ghasemi Nejad

Supervisors:

Dr. Hamid Reza Rahimi

Dr. Elham Jafari

Dr. Mojtaba Shakibaei

Advisor:

Dr. Hamid Forootanfar

خلاصه فارسی

مقدمه: واکنش‌های دارویی از حیث کاهش اثرات درمانی یا افزایش عوارض غیر منتظره داروها باید مورد توجه بیشتری قرار گیرد. سمیت کلیوی یک عارضه تهدید کننده زندگی از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی مانند دیکلوفناک می‌باشد که این دارو به طور گسترده در درمان درد و التهاب مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مطالعات به نقش محافظتی آنتاگونیست‌های گیرنده سرتونین از قبیل اندانسترون بر بافت‌های مختلف از جمله سیستم عصبی اشاره شده است. بنابراین در این مطالعه اثر تجویز اندانسترون در سمیت کلیوی ناشی از دیکلوفناک مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار: در این مطالعه ۳۰ سر موش سوری نر به صورت تصادفی در ۵ گروه تقسیم شدند: گروه اول به عنوان گروه کنترل آب مقطر، گروه دوم دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دیکلوفناک سدیم به صورت تزریق داخل عضلانی و گروه‌های سوم تا پنجم دوزهای مختلف ۰/۱، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم داروی اندانسترون را به صورت تزریق داخل صفاقی در طول مدت ۷ روز تیمار و در ۳ روز آخر اندانسترون همراه با ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دیکلوفناک سدیم دریافت کردند. ۲۴ ساعت بعد از آخرین دوز درمانی نمونه خون حیوانات جمع آوری گردید. سپس شاخص‌های عملکرد کلیه شامل غلظت اوره و کراتینین سرم خون اندازه‌گیری شد. نمونه بافت کلیه، جهت اندازه‌گیری فعالیت آنزیم کاتالاز، مالون دی آلدئید، گلوتاتیون، سوپراکسید دیسموتاز کلیوی و بررسی هیستوپاتولوژی برداشته شد. در نهایت اطلاعات جمع آوری، مقایسه و مورد آنالیز قرار داده شدند.

نتایج: مطالعه حاضر نشان داد که تیمار هم زمان دو داروی اندانسترون و دیکلوفناک سدیم منجر به اختلاف معناداری در همه شاخص‌های عملکرد کلیه نسبت به گروه کنترل می‌شود. مقادیر سرمی کراتینین و اوره گروه‌های دریافت کننده داروهای اندانسترون به همراه دیکلوفناک نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری ($P < 0/001$) را نشان داد. در تیمار همزمان اندانسترون و دیکلوفناک به موش‌ها، افزایش مالون دی آلدئید ($P < 0/001$)، کاهش فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز ($P < 0/001$)، کاتالاز ($P < 0/001$) و محتوای گلوتاتیون ($P < 0/001$) نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. همچنین در بررسی هیستوپاتولوژی، دیکلوفناک باعث آتروفی خفیف گلومرول‌ها، دژنراسیون سلول‌های اپی‌تلیال توبول‌ها همراه با اتساع و تجمع ترشحات صورتی رنگ در لومن توبول‌ها می‌شود که با تزریق همزمان اندانسترون با دیکلوفناک میزان دژنراسیون سلول‌های اپی‌تلیال توبول‌ها و ارتشاح سلول‌های التهابی در فضای بینابینی بیشتر می‌شود.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر حاکی از آن است که اندانسترون باعث افزایش سمیت کلیوی ناشی از دیکلوفناک سدیم می‌شود.

کلمات کلیدی: سمیت کلیوی، دیکلوفناک سدیم، اندانسترون و استرس اکسیداتیو.

Abstract

Introduction: Drug-drug interactions require more consideration that reduced the desired effects in patients or increased the risk of unexpected side effects of the drugs. Nephrotoxicity is a life-threatening complication of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) such as diclofenac (DIC) that widely used as pain relief and have investigated to cause multiple organs damage. Serotonin 5-HT_r receptor antagonists such as ondansetron (ODT) have reported to exhibit protective properties in tissues including control nerve system in studies. Therefore, this study was designed to evaluate the effect of ODT on DIC induced nephrotoxicity in mice.

Material and method: In this study, ۳۰ male mice were randomly divided into five groups: the first group as control group received distilled water, the second group received DIC (۱۰۰mg/kg, i.m.), the third to fifth groups received different doses ODT (۰/۱, ۰/۵ and ۱mg/kg, i.p.) for ۷ days. Twenty-four hours after the last dose, blood samples were collected from animals. Then, kidney function indexes including serum urea and creatinine concentrations were measured. Kidney samples were taken to measure the activity of catalase, malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD) and histopathologic studies.

Result: Studies have shown that simultaneous administration of both ODT and DIC leads to significant impairment in all kidney function indices compared to the control group. In the simultaneous treatment of ODT and DIC in mice revealed a significant increase in urea and creatinine levels and MDA concentration and marked reduction in catalase activity and reduced GSH concentration and SOD activity in compared with the control. In toxicological studies, mortality was observed when DIC and ODT were given to mice, but in DIC alone, mortality was not observed in mice. Histopathologically, DIC produced atrophic glomeruli and eosinophilic casts were detected in the renal tubules those were exacerbated by administration of ODT prior diclofenac.

Conclusion: The results of this study indicate that ODT increases the renal toxicity of DIC.

Keyword: Renal toxicity, Diclofenac sodium, Ondansetron, Oxidative stress



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی

بایان نامه خانم آنوسا قاسمی نژاد دانشجوی شهریه پرداز داروسازی ورودی ۹۰ به شماره : ۱۰۳۴
تحت عنوان:

"مطالعه اثر انداسترون در سمیت کلیوی القا شده توسط دیگلوفاک سدیم در موش سوری نر"

اساتید راهنما:

- ۱- دکتر حمیدرضا رحیمی
- ۲- دکتر الهام جعفری
- ۳- دکتر مجتبی شکیبایی

اساتید مشاور:

- ۱- دکتر حمید فروتن فر

هیئت محترم داوران به ترتیب حروف الفبا:

- ۱- دکتر محمودرضا حیدری
- ۲- دکتر سمیه کرمی مهاجری
- ۳- دکتر مهرناز مهربانی
- ۴- دکتر سید نورالدین نعمت الهی

در تاریخ ۹۷/۰۹/۱۷ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۹,۶۸
(با حروف) نوزده و شش درصد تصویب رسید.

